

**ENDOKRINKIRURGISKT  
KOMPENDIUM**

## Innehållsförteckning

TYREOIDEA.....	3
UNDERSÖKNINGAR.....	3
Anamnes.....	3
Palpation.....	3
Ultraljud.....	3
Radiologi.....	4
Scintigrafi.....	4
Biokemi.....	4
Cytologi.....	4
TYREOIDEASJUKDOMAR.....	5
Diffus atoxisk struma.....	5
Autoimmun lymfoid (Hashimoto) tyreoidit.....	5
Diffus jodbriststruma.....	5
Atoxisk nodös (kolloid) struma.....	6
Intratorakal struma.....	6
Tyreoideacystor.....	7
Subakut tyreoidit.....	7
Tyreotoxikos.....	7
Grave's sjukdom (Basedows sjukdom).....	7
Behandling.....	8
Medicinsk behandling.....	8
Radiojodbehandling.....	9
Kirurgi.....	9
Toxisk nodös struma.....	9
Toxiskt adenom.....	10
Tyreoideacancer.....	10
Papillär cancer.....	10
Behandling.....	11
Follikulär cancer.....	11
Behandling.....	11
Hürthlecellstumör.....	12
Medullär tyreoideacancer.....	12
Behandling.....	12
MEN2a.....	13
MEN2b.....	13
Anaplastisk cancer.....	13
Lymfom i tyreoidea.....	14
PARATYREOIDEA.....	15
ANATOMI OCH HISTOLOGI.....	15
KALCIUMREGLERANDE HORMONER.....	15
PRIMÄR HYPERPARATYREOIDISM.....	16
Bakgrund.....	16
Histopatologi och patofysiologi.....	16
Symtom och komplikationer.....	17
Diagnostik.....	17
Differentialdiagnostik.....	18
Behandling.....	18
Operationsindikationer vid primär HPT.....	19
Operation.....	19
Reoperation.....	19
FAMILJÄR HYPERPARATYREOIDISM.....	20
pHPT vid MEN1.....	20
Annan familjär pHPT.....	20
HYPERKALCEMISK KRIS.....	20
SEKUNDÄR HYPERPARATYREOIDISM.....	21

LITIUMINDUCERAT HPT .....	22
POSTOPERATIV HYPOKALCEMI .....	23
BINJURAR .....	24
Bakgrund .....	24
BINJUREBARK .....	24
Binjurebarkinsufficiens .....	24
Primär binjurebarkinsufficiens .....	24
Orsaker .....	24
Symtom .....	24
Sekundär binjurebarkinsufficiens .....	25
Behandling .....	25
Tumörer och hyperplasier .....	25
Cushingsyndrom .....	25
Symtom .....	26
Diagnos .....	26
Behandling .....	26
Aldosteronism .....	27
Primär aldosteronism (Connns syndrom) .....	27
Diagnos .....	27
Operation .....	27
Binjurebarkcancer .....	28
Diagnostik .....	28
BINJUREMÄRG .....	29
Feokromocytom .....	29
Symtom .....	29
Diagnos .....	29
Preoperativ behandling .....	30
Operation .....	30
Paragangliom .....	30
Incidentalom .....	31

## TYREOIDEA

### UNDERSÖKNINGAR

#### Anamnes

Tidigare strålbehandling mot halsen, som kan ha getts decennier tidigare mot t ex tuberkulösa lymfadeniter eller kongenitala hemangiom, ökar risk för tyreoideacancer och hyperparatyreoidism (HPT).

Släktanamnes är viktig vid medullär tyreoideacancer (kan vara MEN2-syndrom) och vid HPT (kan vara MEN1 eller annan familjär HPT).

Vid förändring i sköldkörteln bör man fråga hur snabbt den uppkommit, och ev. lokala symtom (sväljnings- eller andningsbesvär). Snabb tillväxt, uttalade symtom och röstpåverkan med heshet (recurrens pares) kan tyda på malign sjukdom.

#### Palpation

Man kan undersöka patienten på bakifrån eller framifrån, men alltid gäller att börja med inspektion av halsen framifrån. Palpation bakifrån innebär att man palperar bimanuellt, och trycket av ena handens fingrar mot sidan av trakea kan lyfta fram andra sidans tyreoidealob. Be patienten svälja för att lättare avgränsa en resistens, det klargör ofta tydligt att resistensen sitter i tyreoidea. Om nedre polen av en förstorad tyreoidea inte kan nås vid sväljning misstänks intrathorakal struma. En resistens i sköldkörteln beskrivs genom mått i cm, konsistens (mjuk, fast, hård, fluktuerande som cysta), och ev. fixering till omgivningen. Palpera noggrant regionala lymfkörtelstationer inom hela halsområdet, fr a längs främre och bakre kanten av m. sternokleidomastoideus, samt i laterala halskompartiment. En hård fixerad tyreoidea ska alltid väcka malignitets misstanke. Man kan också göra denna undersökning framifrån.

#### Ultraljud

Undersökningen används som komplement till palpation och kan särskilja solitär eller multifokal förändring, ge besked om den palpabla förändringen är cystisk eller solid, och ev. påvisa patologiskt förstorade lymfkörtlar längs de stora halskärlen. Hypoekogenitet, ökat kärflöde, oregelbunden avgränsning eller form, mikrokalk mm kan inge malignitetsmisstanke, mikroförcalkningar ses speciellt vid papillär tyreoideacancer. Vegetationer i en cysta eller förtjockad cystvägg inger också misstanke om malignitet (cystisk papillär tyreoideacancer). Halslymfkörtlar kan vara malignitetsmisstänkta om de är hypoekogena, cystiska, förstorade (med lika stor bredd som längd), och saknar central upplärning motsvarande hilusstruktur.

## Radiologi

Datortomografi (CT) utförs för bättre anatomisk kartläggning av stora strumor och för att avgöra eventuell intrathorakal utbredning. CT är ofta också indicerad för att påvisa lymfkörtelmetastaser vid tyreoidacancer. Viktigt är att inte ge jodinhållande kontrast som blockerar efterföljande radiojodbehandling i händelse av cancer.

## Scintigrafi

Isotopscintigrafi med  $^{131}\text{J}$  eller  $^{99}\text{Tc}$  är vanligen inte indicerat vid utredning av knöl i tyroidea, utom för att påvisa toxiskt adenom (med ökat radiojodupptag) eller annan orsak till toxikos. Patienter med tecken på toxikos och multinodös struma (lågt TSH) kan genomgå scintigrafi för att kartlägga utbredning och lokalisering av överfunktionen som planering inför kirurgi (vilken del är mest aktiv, kan vi spara något av tyroidea?).

Efter operation av tyreoidacancer används scintigrafi för att påvisa kvarvarande metastaser, ofta i samband med behandling med radioaktiv  $^{131}\text{J}$  för att slå ut metastatisk tumörvävnad, och ev kvarvarande normal tyroidearest.

Radiojodbehandling kan också ges för behandling av tyreotoxikos (Grave's sjukdom).

## Biokemi

P-T3 och P-T4 är förhöjda vid hypertyreos, sänkta vid hypotyreos. Pga risk för variationer i plasma-proteinbinding mäts fritt T3 och T4 i plasma. TSH avslöjar på ett mycket känsligt vis både hypo- och hypertyreos, och är lämpligt för screening och behandlingskontroll. Förekomst av P-tyreoglobulin används som tumörmarkör för att monitorera patienter som genomgått total tyroidektomi pga papillär eller follikulär tyreoidacancer.

P-Calcitonin används som markör för Medullär tyreoidacancer.

Tyroideaantikroppar kan avslöja autoimmun tyreoidasjukdom. Vid kronisk tyreoidit (Hashimoto) ses antikroppar mot TPO (tyreoperoxidas) och TG (tyreoglobulin), vid Grave's eller Basedows sjukdom påvisas TRAK (TSH receptor stimulerande antikroppar).

## Cytologi

Finnålspunktion och cytologi av tyreoidaresistenser görs ibland med ledning av palpationsfyndet, oftast kan ultraljud utnyttjas för att säkrare punktera en resistens. Cytologin klassificeras enligt Bethesda. Det finns ibland falskt benigna svar. Man måste därför värdera cytologsvaret efter kliniken och bedöma om svaret är rimligt, stämmer det med palpationsfynd/UL mm. Ett malignt cellutstryk är vanligen tillförlitligt. Papillär tyreoidacancer har ofta karakteristiskt kärnmönster med kärninklusioner som kan identifieras vid cytologi. Vid follikulär cellbild kan cytologi inte särskilja benignt follikulärt adenom från follikulär cancer, patienten bör genomgå hemityroidektomi för säker histopatologisk

diagnos. Vid misstanke om medullär tyreoidcancer utförs calcitoninfärgning på cellutstryken vid vissa centra. Anaplastisk tyreoidcancer kan oftast diagnosticeras genom cytologisk undersökning.

Mellannålsbiopsi av sköldkörteln ger ofta sämre svar än cytologi, då mängden kolloid i cytologin ofta hjälper till att bedöma om en förändring är benign, medan kolloiden "tvättas" bort i samband med fixeringen av mellannålsbiopsin.

## *TYREOIDEASJUKDOMAR*

### **Diffus atoxisk struma**

Vanligast hos flickor, med debut i puberteten. Orsakas av autoimmun (Hashimoto) tyreoidit eller jodbrist (främst invandrare från länder med endemisk jodbrist).

### **Autoimmun lymfoid (Hashimoto) tyreoidit**

Autoimmun tyreoidit är vanligaste orsaken till pubertetsstruma i vårt land, finns i flera former, bland annat en juvenil form som leder till diffus struma i pubertetsåldern, och en *postpartum* form, som ofta debuterar som mild hypertyreos under en s,k, destruktionsfas när tyreoidhormoner passivt läcker ut ur destruerade celler, för att senare övergå i vanligen temporär hypotyreos. Dock kvarstår hypotyreosen ibland med behov av livslång Levaxinsubstitution. Autoimmun tyreoidit är dock även vanligt i vuxen ålder utan relation till graviditet. Förloppet kan variera i tid, antingen komma plötsligt och ge mer akuta symtom, eller komma smygande där destruktionsfasen inte noteras utan en ibland svårartad hypotyreos är debutsymtomen. När sjukdomen läker ut uppstår en fibrotisk omvandling i körteln som kan anta asymmetrisk form. Debutsymtom med hypotyreos utan destruktionsfas är vanligast hos individer äldre än 50 år. Bakgrunden är en kronisk inflammation i sköldkörteln, orsakad av autoantikroppar mot TPO och ibland TG, ibland också antikroppar mot TSH receptorn (TRAK). Kan uppträda tillsammans med andra autoimmuna tillstånd, t ex pernicios anemi, Sjögrens syndrom och reumatoid artrit. Patienten söker vanligen för en oöm struma eller trötthet. Det mest karakteristiska laboratoriefyndet är förekomst av tyreoidantikroppar med höga titrar mot tyreoperoxidas (kallades tidigare mikrosomalt antigen). Cytologi visar ofta kraftig lymfocytinfiltration.

Levaxin ges vid förhöjt TSH-värde. Om påtagligt asymmetrisk struma eller unifokal resistens utvecklas måste malignitet uteslutas, särskilt hos yngre individer.

### **Diffus jodbriststruma**

Denna struma är vanlig i endemiska jodbristområden, särskilt i bergsområden, Himalaya, Anderna, delar av Asien och norra Afrika, och är fortfarande relativt vanlig i Sydeuropa. Sjukdomen debuterar ofta vid puberteten eller graviditeten, då jodbehovet accentueras, och börjar ofta som diffus struma som senare övergår i nodös form.

Tyroxinbehandling (Levaxin®) ges vid TSH stegring, även vid normala T3/T4-värden, och kan effektivt minska strumans storlek hos yngre individer om TSH är förhöjt. Mjölk kan vara en jodkälla (75 µg jod/l mjölk svarar ungefär mot halva dygnsbehovet).

## Atoxisk nodös (kolloid) struma

Knölstruma debuterar i tidig vuxen ålder med långsam progress under livet. Förekommer hos 5-10% av äldre kvinnor. Etiologin är ofta helt oklar, men några faktorer som jodbrist, intag av vissa mediciner som blockerar hormonsyntesen (t ex litium), eller viss kost som orsakar låga hormonnivåer och TSH-stimulering (t ex rovor, kålrötter), kan bidra. Detta ger kompensatorisk tillväxt med enstaka (uninodulär) eller multipla nodösa partier (multinodulär struma). Oregelbunden tillväxt orsakar ärrvävnad, cystor och förkalkningar. Initialt kan TSH-nivåer inom övre normalområdet förekomma, med tiden utvecklas ibland alltmer autonom hormonproduktion med låga TSH-värden (subklinisk tyreotoxikos). Ibland utvecklas klinisk tyreotoxikos med förhöjda T3/T4 värden, toxisk nodös struma (*Plummers sjukdom*).

Anamnes vid strumasjukdom bör klargöra subjektiva besvär (lokalt tryck eller sväljningsbesvär), andningsbesvär (inspiratorisk stridor), och eventuell snabb tillväxt, samt tecken på toxikos.

Diagnostiken omfattar tyreoidaprover (TSH, T3, T4) samt TPO antikroppar. Noggrann palpation är viktig, misstanke om intratorakal komponent eller eventuell malignitet är avgörande för fortsatt handläggning. Vid palpabel resistens bör alltid cytologi utföras. Vid vanlig struma ses vid cytologin oftast kolloid, makrofager och sparsamt follikelepitel utan atypi. Vid misstanke om intratorakal struma utförs CT hals-thorax.

**Behandling:** Måttligt förstorad och asymtomatisk nodös struma kräver ingen behandling. Hos äldre patienter föreligger med tiden tilltagande autonomi, som kan leda till manifest tyreotoxikos. Om behandling är indicerad, är kirurgi den väsentligen enda tänkbara metoden, men tyreostatika i låga doser kan vara ett alternativ om toxicosen är symtomgivande och patienten en riskpatient för operation. Operation är indicerad vid malignitetsmisstanke, mer uttalade lokala symtom, hypertyreos (även subklinisk toxikos, särskilt hos äldre med kardiovaskulär sjukdom) och vid intratorakal utbredning. Uninodulär struma opereras med hemityreoidectomi, multinodulär, bilateral struma med total tyroidectomi. Vid symmetrisk stor struma, och debut i yngre år, föreligger risk för recidiv efter operation, varför total tyreoidectomi numera förordas för behandling av nodös struma. Radiojodbehandling är sällan indicerad eftersom stora radiojoddoser krävs pga lågt radiojodupptag och struman bara brukar minska marginellt i storlek.

## Intratorakal struma

Intratorakal struma bör opereras för att inte andningshinder inom övre toraxaperturen ska utvecklas vid fortsatt tillväxt. Vanligaste formen är cervikomediastinal struma, medan rent intratorakal struma är sällsynt. De flesta cervikomediastinala strumor kan luxeras upp och opereras från ett vanligt halssnitt, rent intratorakal struma kräver sternotomi.

Efter operation för nodös struma ges Levaxinsubstitution vid påvisad hypotyreos, och om risken för utveckling av hypotyreos är stor pga liten mängd kvarvarande tyreoidavvävnad.

## Tyreoideacystor

Cystor i tyreoidea ses ofta vid nodös struma, men kan också förekomma vid olika typer av differentierad tyreoideacancer, eller metastaser från dessa tumörer, fr a vanligt vid papillär tyreoideacancer. Cystor orsakade av malignitet har ofta en varierande grad av solid komponent. Ultraljud kan klargöra om det rör sig om en enkel cysta, eller om oregelbundenhet föreligger i cystväggen tydande på cystisk tumör. Cystor som bedöms benigna kan punkteras och då försvinna.

## Subakut tyreoidit

Subakut granulomatös tyreoidit (de Quervains sjukdom) är sannolikt virusorsakad, följer luftvägsinfektioner och ökar i perioder av virusepidemier. Sjukdomen är vanligast mellan 20-50 år, med kvinnlig dominans. Åkomsten debuterar med feber, sjukdomskänsla och svåra halssmärtor, som ibland strålar upp mot öronen (ensidigt eller dubbelsidigt). Ofta föreligger stark ömhet över sköldkörteln som kan vara asymmetriskt förstörad med hårda partier. Resistenserna kan migrera inom körteln och flytta från ena loben till den andra, och knöliga partier kan kvarstå under lång tid. Ofta rapporterar patienten sväljningsbesvär. Differentialdiagnostiskt beaktas blödning i nodös tyreoidea, cysta, autoimmun tyreoidit och tyreoideacancer. Diagnosen ställs på klinisk bild, hög sänka, finnåls cytologi visande inflammatoriska celler (lymfocyter och granulocyter) samt follikelceller med flera kärnor (jätteceller). Ofta har patienten initialt förhöjt T3/T4 och lågt TSH på grund av destruktion av follikelceller och utsvämning av tyreoidhormoner.

**Behandling:** I lättare fall ges behandling med antiflogistika, men förloppet kan dra ut i flera månader med upprepade skov. Ofta är sjukdomsbilden så uttalad att patienten behandlas med steroider (prednisolon 10-20 mg x 2 under 7-10 dagar med successiv nedtrappning). Vanligen läker inflammationen ut till eutyreoidism, en mindre andel patienter kan utveckla kvarstående hypotyreos, som kräver permanent Levaxinsubstitution.

## Tyreotoxikos

### *Grave's sjukdom (Basedows sjukdom)*

Grave's sjukdom innebär en diffus, ofta symmetrisk struma, och kallas därför också för toxisk diffus struma. Den drabbar kvinnor sex gånger oftare än män, och är vanligast i åldern 20-40 år, men förekommer också hos barn. Sjukdomen har tre kardinalsymtom: takykerdi, struma och exoftalmus. Stimulerande antikroppar mot TSH receptorn (TRAK) kan ofta påvisas och orsakar tillväxt av tyreoidea och överfunktion. Klassiska symtom är värmeintolerans, svettning, subfebrilitet, nervositet, irritabilitet, rastlöshet, sömnsvårigheter, finvågig tremor, trötthet, muskelsvaghet, hjärtklappning, förmaksflimmer, avmagring trots ökad aptit, lös avföring, menstruationsrubbnig, stirrig blick och ögonlocksrektion. Hos *barn* kan psykiska symtom dominera med irritabilitet, koncentrationssvårigheter (svårigheter att klara skolarbete) och motorisk oro. *Yngre vuxna och medelålders* individer har ofta mer klassiska sympatikotona symtom, såsom hjärtklappning, tremor, svettning och värmekänsla (klassisk toxikosbild), medan *äldre* patienter kan ha övervägande kardiella symtom såsom förmaksflimmer och hjärtinkompensation. Ibland kan avmagring, svaghet eller apati ge misstanke om malign sjukdom hos fr a äldre individer. Obehandlat kan tillståndet leda till tyreotoxisk kris med grav hjärtpåverkan, hypermetabolism, hypertermi och påverkat allmäntillstånd. *Endokrin oftalmopati* är en allvarlig komplikation vid Grave's sjukdom, som



orsakas av en autoimmun reaktion med inflammation i ögonmuskler och retroorbital vävnad, vilket leder till protrusion av ögonbulben (exoftalmus) och ögonlocksvullnad. I svåra fall kan ögonmuskelpareser och korneala sår uppstå, liksom synnervspåverkan och papillödem, synnedsättning och diplopi. En typisk stirrande blick vid endokrin oftalmopati beror på vidgad ögonspringa till följd av bulbprotrusion. En liknande men mindre uttalad bild är vanlig vid tyreotoxikos även utan endokrin oftalmopati, och beror på minskad blinkfrekvens och spasm av övre ögonlocket till följd av förhöjd sympatikustonus. Endokrin oftalmopati utvecklas speciellt i perioder av aktiv tyreotoxikos eller vid hypotyreos orsakad av behandling. Tyreostatika anses vara viktig behandling genom att påverka den autoimmuna komponenten vid Grave's sjukdom, däremot tycks radiojodbehandling ofta förvärra oftalmopatin. Ibland måste hög dos kortison eller ögonoperation tillgripas för att minska trycket och rädda synen. Vid otvetydig oftalmopati är tyreoideaoperation, helst total tyreoideaektomi, indicerad.

Diagnostik vid tyreotoxikos omfattar tyreoideaprover TSH, T3, T4 samt TSH receptor antikroppar (TRAK). Nivån av TRAK speglar sjukdomens aktivitet och bör följas vid behandling. En stegring av TRAK-titrar efter genomgången behandling kan signalera recidiv.

### **Behandling**

Behandlingstraditionen vid Grave's sjukdom varierar nationellt och internationellt, framför är andelen patienter som får definitiv behandling i form av radiojodbehandling eller som opereras varierande i olika sjukvårdskulturer.

#### Medicinsk behandling

I milda fall är sjukdomen självbegränsande då den autoimmuna reaktionen läker ut av sig själv. För dessa patienter passar behandling med *tyreostatika*. Tyreostatika som definitiv behandling väljs därför vanligen *inte* för barn, unga individer med intensiv tyreotoxikos, förekomst av stor struma, recidiv efter tidigare medicinsk eller kirurgisk behandling, eller vid persisterande uttalad endokrin oftalmopati. För övriga patienter ges vanligen thiamazol (Thacapzol®, 5 mg 1 - 4 tabl x 2 dagl) som förstahandspreparat med tillägg av thyroxin (Levaxin® 0,1-0,15 mg x 1) efter 6-8 veckor, för att förhindra behandlingsinducerad hypotyreos, vilken kan försämra ev. oftalmopati. Denna metod kallas "block and replace" där man först slår ut all endogen produktion med rätt höga doser tyreostatika, följt av substitution med Levaxin. Vid allergi mot thiamazol eller vid graviditet kan propylthiouracil (Tiotil®) användas, vilket passerar placenta sämre. Ofta fordras behandling minst 1 till 2 år. Biverkningar i form av hudklåda och utslag förekommer hos 10-15%, försvinner ibland efter dosreduktion, men kan nödvändiggöra byte till Tiotil. Tiotil undviks dock numera vid toxicos hos barn pga risk att orsaka leversvikt. Den allvarligaste biverkan vid tyreostatikaterapi är agranulocytos (1/1000). Patienten bör skriftligen informeras om att upphöra med medicinen och kontakta läkare för kontroll av vita blodkroppar vid feber, halsont eller andra infektionstecken. Sällsynt kan vid tyreostatikaterapi ses håravfall, lymfkörtelsvullnad och leverpåverkan. Vid agranulocytos eller leverpåverkan måste annan terapi än tyreostatika ges. Efter utsättning av tyreostatika kan upp till hälften av patienterna utveckla recidiv som då kräver s.k. definitiv behandlingsform (kirurgi eller radiojod). Risken för recidiv är mindre hos patienter som svarar på tyreostatika med snabb sänkning av TRAK.

*β-adrenoceptorblockad* i form av propranolol (Inderal® 40 mg x 3) ger god symtomlindring, kan ofta med fördel ges innan definitiv diagnos ställts och motverkar fr a takykardi under tidig tyreostatikabehandling. Astma och hjärtsvikt är kontraindikationer. *β-adrenoceptorblockad*

kan också användas som en form av snabbare förbehandling inför operation och ges i två veckor preoperativt (dosering 40-160 mg x 2-4, beroende på toxikosens svårighetsgrad) samt fortsätts några dagar postoperativt. Denna behandling ger endast perifer blockad, saknar tyreostatikas immunsuppressiva effekt, och ger ingen regress av struman, men reducerar till viss del hypervaskulariseringen.

*Lugols lösning* (kaliumjodid lösning) används som förbehandling inför operation om patienten är allergisk mot Thacapzol och Tiotil, eller tillståndet är svårreglerat av olika skäl, och operation skall då planeras inom ca 10 dagar, eftersom längre behandling riskerar att förvärra toxicosen.

### Radiojodbehandling

Radiojodbehandling ges fr a till äldre patienter, patienter med recidiv efter operation, eller då kontraindikation mot operation föreligger. Patienten får peroral behandling med  $I^{131}$  i mängd beroende på körtelstorlek och aktivitet. Inom 10 år efter behandlingen har en majoritet utvecklat hypotyreos varför tyroxinsubstitution ofta insätts profylaktiskt. Vanligen ges idag rekombinant TSH (Thyrogen®) under två dagar omedelbart före radiojodbehandlingen, vilket kraftigt ökar jodupptaget. En äldre metod, att ge liothyronin (Liothyronin®) i två veckor och härfter sätta ut Levaxinterapin under två veckor före behandlingen ger motsvarande TSH-stegring. Graviditet bör undvikas under 1-2 år efter radiojodterapi. Radiojodterapi kan ibland riskera att förvärra endokrin oftalmopati, men risken kan minskas genom cortisonskydd under behandlingen.

### Kirurgi

Kirurgisk behandling förordas för unga (<20 år), för patienter med stor struma, eller grav toxikos (patienter med T3 värden > 10 recidiverar ofta efter medicinsk behandling), och för patienter med omedelbar graviditetsönskan, eller vid endokrin oftalmopati. Kirurgi är också lämplig behandling vid recidiv efter tyreostatika och för patienter som inte kan fortsätta eller önskar sluta med medicinsk behandling. Inför ingreppet behandlas patienten med ”block and replace” med målet att ha varit euthyrod en tid före operation. Vid operation utförs oftast total tyreoidectomi. Hos barn och patienter med oftalmopati anses total tyreoidectomi speciellt indicerad. Postoperativt brukar patienterna under en tid behålla tyreostatika, och kräver sedan långsiktig tyroxinsubstitution under kontroll.

*Gravida med Grave's sjukdom* behandlas med minsta möjliga effektiva dos av tyreostatika (utan Levaxintillägg), kirurgi är sällan nödvändigt. Tiotil föredras pga sämre placentapassage. Antikroppar (TRAK) kan överföras till fostret som kan utveckla neonatal toxikos, övervakning av endokrinolog är viktig.

Vid *tyreotoxisk kris* behandlas patienten med  $\beta$ -adrenoceptorblockad (1 mg propranolol i bolusdos följt av iv dropp 1-2 mg/tim). Samtidigt inleds tyreostatika, Thacapzol 20 mg x 4 i 2 dygn följt av 10 mg x 4 så länge hypertyreos föreligger. För att undvika eventuell binjuresvikt ges initialt ofta också 100 mg hydrocortison (Solu-Cortef®) x 3-4 under första dygnet.

### **Toxisk nodös struma**

Tyreotoxikos förekommer ibland vid multinodös struma och follikulärt tyreoideaadenom fr a hos äldre individer och har då vanligen inte autoimmun genes. Ofta är toxikosen symtomfattig och inte sällan överväger kardiella besvär i form av hjärtarytmier, t ex förmaksflimmer.

Endokrin oftalmopati saknas, TRAK-värden är normala, toxikosen vanligen mild, utom i fall där blandformer med inslag av Grave's sjukdom föreligger. Symtom kan bero dels på tyreotoxikosen men också på lokala besvär av struman. Subklinisk tyreotoxikos styrker indikationen att operera nodös struma. Behandlingen av manifest tyreotoxikos vid nodös struma är principiellt kirurgisk, eftersom stora doser radiojod skulle behövas och tyreostatikabehandling skulle behöva vara livslång och förväntas obetydligt påverka tyreoidestorlek. Före operation ges förbehandling med tyreostatika och Levaxin som vid Grave's sjukdom. Vid subklinisk och mild klinisk toxikos kan betablockad vara tillräcklig förbehandling. Principiellt är det bättre att patienten postoperativt blir Levaxinberoende pga att för mycket vävnad tas bort än att toxikosen recidiverar. Om annan allvarlig sjukdom kontraindicerar operation, kan lågdos tyreostatika ges, t ex tabl Thacapzol 5 mg x 1-2 utan Levaxintillägg.

## **Toxiskt adenom**

En godartad tumör kan uppkomma där en mutation innebär autonom produktion av tyreoidhormoner, Dessa s.k. toxiska tyreoidadenom opereras i första hand med hemityreoidectomi. Utöver cytologpunktion kan ultraljud och scintigrafi användas för att differentiera toxiskt adenom (med behov av enbart hemityreoidectomi) från nodös toxisk struma.

## **Tyreoidacancer**

Knölar i tyreoida är vanliga, men att de beror på tyreoidacancer ovanligt. Hög eller låg ålder, tidigare strålbehandling mot halsen, uttalade lokalsymtom (trakeapåverkan, sväljningssvårigheter), snabb tillväxt och recurrensparar bör föranleda misstanke om malignitet. Punktionscytologi ger ofta säker diagnos vid papillär, medullär och anaplastisk tyreoidacancer (falskt negativa cytologisvar förekommer) men kan inte avgöra om en follikulär tumör är malign eller utgörs av ett adenom. Endast 10% av follikulära tumörer är dock maligna, resten utgörs av follikulära adenom.

### ***Papillär cancer***

Papillär cancer är den vanligaste tyreoidacancern (70%). Tumören är överrepresenterad hos kvinnor, vanligast i åldern 30-60 år, och förekommer också hos barn. Tyst s.k. ockult papillär cancer (<1 cm) förekommer i ca 10% av en normalpopulation. Merparten av dessa tumörer är små (<3-5 mm) och saknar klinisk signifikans. Patientens ålder vid operation är en viktig prognostisk faktor. Hos patienter under 45 år är mortaliteten mycket låg, men sämre hos äldre patienter. Förekomst av lymfkörtelmetastaser påverkar oftast inte prognosen hos unga individer. Ogymsamma prognostiska faktorer är stor tumör, infiltrativ växt i omgivande organ, och förekomst av fjärrmetastaser. Hos barn och yngre vuxna kan en ockult primärtumör vara kombinerad med lymfkörtelmetastaser och i enstaka fall miliär lungmetastasering. Vuxna individer kan ha stor, fixerad tumör, som växer över på närliggande organ och orsakar trakealkompression. Fem % av papillär cancer är partiellt cystiska. Punktionscytologi brukar kunna klargöra diagnosen, särskilt om s.k. mattglaskärnor förekommer, men svårigheter kan föreligga vid högt differentierad tumör eller samtidig tyreoidit. Ultraljud visar ofta en karakteristisk bild med oskarpa tumörkanter, ökad blodcirkulation och förekomst av mikroförkalkningar. Aberrant tyreoidvävnad lateralt på halsen bör alltid misstänkas utgöra metastas av papillär cancer.

### Behandling

Papillär tyreoidacancer > 1 cm behandlas med *total tyreoidectomi*, ibland kombinerad med *central lymfkörtelutrymning*, för att klargöra förekomst av lymfkörtelmetastasering och för att slutföra operation av detta område (kallat "level 6") och undvika behov av framtida reoperation i detta område. Kartläggning av de laterala halscompartments görs bäst med ultraljud, och vid påvisad regional spridning görs *lateral neck dissection* (modifierad sådan, såttillvida att m. Sternokleidomastoideus och vena jugularis interna sparas). Denna operation innebär att lymfkörtelstationer längs halskärnen (level 2-4) och i det egentliga laterala halscompartiment (level 5) extirperas. Postoperativt ges radiojodbehandling i utslagsdos efter stimulering med recombinant TSH (Thyrogen®) hos patienter med förhöjd risk för recidiv, följt av helkroppsscintigrafi. Efter operation ges också substitution med Levaxin 150-200 µg, dvs en något hög suppressionsdos, varvid TSH värdet supprimeras till subnormal nivå. Vid postoperativa årliga kontroller följs tyreoglobulin (TG) värden i serum som bör vara låga eller omätbara, där stigande värden indikerar tumörrecidiv. Man mäter också TG-antikroppar, och vid förekomst av antikroppar som då interagerar med TG-assayen kan TG-värdet ej bedömas. Mer än 95 % av patienter med papillär cancer tillhör en lågriskgrupp med en mortalitet knappt skild från normalbefolkningens med rätt behandling. Ockult papillär tyreoidacancer (< 1 cm), vanligen några få mm i storlek, upptäcks ibland accidentellt vid histopatologisk undersökning av resektat från Grave's sjukdom eller nodös struma, och kräver då ingen ytterligare kirurgisk behandling.

### **Folikulär cancer**

Folikulär cancer har också kvinnlig dominans, drabbar oftast något äldre patienter (50-70 år) men ibland också yngre individer. Områden med jodbrist har relativt högre frekvens follikulär och lägre frekvens papillär cancer jmf med område utan jodbrist. Tumörformen är oftast solitär, har ibland påtaglig kärlinvasivitet och blodburna metastaser (skelett och lungor), lymfkörtelmetastaser är mindre vanliga. Vid högt differentierad tumör kan enda malignitetstecknet vara invasion av tumörkapsel eller blodkärl, s.k. *mikro-* eller *minimalinvasiv follikulär cancer*. Andra tumörer kan ha mer malignt utseende med lägre differentiering och uppvisa lokal invasivitet, s k *makroinvasiv cancer*. Scintigrafiskt radiojodupptag föreligger hos ca hälften av patienterna. Cytologi kan vara diagnostisk vid lägre differentierad tumör, men vanligen är det omöjligt att cytologiskt särskilja follikulärt adenom och follikulär cancer. Alla patienter med follikulär tumör bör genomgå hemityreoidectomi för att säkerställa diagnosen, ofta avstår man från fryssnitt, eftersom patologen för säker bedömning ofta behöver granska ett flertal snitt från olika delar av tumören.

### Behandling

Patienter med follikulär cancer bör bli föremål för total tyreoidectomi, vilket ökar möjligheten att påvisa och behandla jodupptagande metastaser (eftersom ett stort jodupptag i tyreoida då försvinner). Även för follikulär cancer föreligger prognostiskt ogynnsamma faktorer, som manligt kön, hög ålder, stor tumör, infiltrativ växt, fjärrmetastaser och påvisad kärlinvasivitet. Liksom vid papillär cancer ges radioaktiv jod behandling vid förhöjd risk för recidiv och patienterna följs med P- TG (och TG antikroppar) postoperativt samt ges Levaxindos som supprimerar TSH initialt. När förnyad riskbedömning skett kan man oftast övergå till Levaxin

substitution med TSH inom normalområdet. Prognosen är sämre än vid papillär cancer, med genomsnittligt 70%-ig 10-års överlevnad.

## Hürthlecellstumör

Ca 20% av follikulära cancrar har s.k. Hürthlecellsdifferentiering, vilket innebär en markant eosinofil färgning pga rikligt mitokondrieinnehåll i tumörcellerna. Denna tumörform kan metastasera både hematogent och till regionala lymfkörtlar. Ca 15% av Hürthlecellstumörer är maligna, övriga utgörs av Hürthlecellsadenom. Avgränsningen mellan benigna och maligna former är, liksom vid andra follikulära tumörer svår att klargöra histologiskt.

Behandlingen av Hürthlecellsadenom är vanligen hemityreoidektomi. Vid Hürthlecellscancer utförs total tyreoidektomi och samtidig utrymning av centrala halslymfkörtlar. Postoperativt ges behandling med radiojod, även om jodupptaget generellt är sämre vid Hürthlecellscancer jämfört med andra typer av follikulär cancer, och patienten får Levaxin och följs upp som vid annan follikulär cancer.

## Medullär tyreoideacancer

Medullär tyreoideacancer (MTC) utgår från tyreoidas kalcitoninbildande, parafollikulära C-celler. De flesta medullära cancrar är sporadiska (ca 70%), resterande har hereditär MTC (antingen hereditär MTC eller MTC som ett led i ett MEN-2a eller -2b syndrom). Genetisk diagnostik med analys av *RET* protoonkogenen kan särskilja sporadisk och hereditär tumör, och bör göras i alla fall av MTC. Vid familjär cancer förekommer ofta bilateral tumör och samtidig C-cells hyperplasi. MTC har uttalad tendens att ge metastaser till regionala lymfkörtlar, påvisas i ca 80% av fall med palpabel tumör. Blodburen spridning till lungor, lever och skelett kan också förekomma. Vid avancerade tumörer eller metastaser kan cellerna ektopiskt uttrycka andra peptider än kalcitonin, såsom carcinoembryonalt antigen (CEA), ACTH och serotonin. Patienterna kan ha ektopiskt ACTH syndrom och serotonin-inducerade hormonella diarréer. Kalcitonin kan bildas ektopiskt vid vissa andra tumörformer (från endokrin pankreastumör). Cirka hälften av MTC tumörer uttrycker somatostatinreceptorer och kan visualiseras med somatostatinreceptor skintigrafi.

Innan en patient med MTC blir föremål för operation är det viktigt att utesluta samtidig förekomst av feokromocytom (genom bestämning av katekolaminer/metaboliter) i 24 timmars urinsamling eller i plasma (pat. kan ha MEN2). *RET* mutationsanalys ska göras, men oftast hinner man inte få svaret på denna innan operation.

### Behandling

Patienter med MTC behandlas vanligen med total tyreoidektomi och minutiös dissektion av centrala och laterala lymfkörtelstationer på halsen (bilateral central och lateral halskörteldissektion). Efter operation kan kalcitonin användas som markör för kvarvarande eller recidiverande tumör.

Prognosen är sämre än vid papillär- och follikulär cancer med 10-års överlevnad varierande från 40-60%.

### MEN2a

MEN 2a är en autosomalt ärftlig sjukdom (omfattande MTC, feokromocytom och primär HPT) med sjukdomsgenen lokaliserad till kromosom 10 (RET protoonkogenen). Penetrans för MTC är nära 100%, för feokromocytom 50%, och för pHPT 10-20%. Typ av *RET*-gen mutation avgör tid för sjukdomsdebut, vilket innebär att profylaktisk tyroidektomi kan baseras på genetisk diagnostik, och göras vid varierande ålder för att undvika utveckling av MTC. Vanligast är kodon 634 mutation, där patienten bör genomgå total tyroidektomi före 5-års ålder. Andra mutationer har lägre risk, tyroidektomi kan göras vid något högre ålder beroende på mutation. Vissa familjer utvecklar enbart MTC, sk familjär medullär tyroideacancer, FMTC.

### MEN2b

MEN 2b är ett sällsynt syndrom med aggressiv tumörsjukdom (MTC och feokromocytom, ej pHPT). Även MEN2b orsakas av mutation i *RET*. Patienterna har ett speciellt utseende (Marfan-liknande habitus, förtjockade läppar, karakteristiska subkutana neurofibrom på tunga insidan av läppar och ögonlock). MTC hos dessa patienter är uttalat aggressiv, varför total tyroidektomi rekommenderas före ett års ålder.

## **Anaplastisk cancer**

Denna tumörform kallas också *storcellig anaplastisk cancer* och förekommer hos äldre individer. Ofta har patienten haft struma under lång tid, vilken tillvuxit hastigt och orsakar mer eller mindre uttalade lokalsymtom, vanligen trakeal kompression och stridor, samt ev. heshet pga recurrenspares. Karakteristiskt föreligger en stor, fixerad och hård bilateral resistens på halsen. Ibland inkommer patienten akut med svår stridor varvid diagnostik med finspetspunktion och cytologi måste utföras snabbt och effektivt. Differentialdiagnostiskt övervägs i dessa fall blödning i nodös struma, differentierad tyroideacancer och lymfom i tyreoidea.

Diagnosen storcellig anaplastisk cancer brukar kunna ställas cytologiskt. Svar på punktionscytologi bör kunna ges inom några timmar, vilket kan ha betydelse för att rätt styra den akuta handläggningen.

Röntgen av lungor och trakea bör utföras för att klargöra förekomst av lungmetastaser och uttalad trakeakompression. Indirekt eller direkt laryngoskopi påvisar eventuell recurrenspares och kan klargöra förväntade svårigheter vid intubation. Storcellig anaplastisk tyroideacancer är en av kroppens mest maligna tumörer, utsikten att påverka en i princip 100%-ig mortalitet är liten, men enstaka patienter som botats förekommer. Behandlingsförsök görs i avsikt att ge palliation genom lokal kontroll av tumören och hindra kvävning. Vanligen ges kombinationsbehandling med cytostatika och extern strålbehandling. Om tumören efter detta bedöms resektabel, kan patienten bli föremål för palliativ, ibland ensidig resektion. Operation är möjlig hos mindre än hälften av patienterna och utförs inte vid tecken på metastasering (främst till lungor).

*Småcellig anaplastisk tyroideacancer* förekommer hos något yngre individer än storcellig cancer och har något bättre prognos. Svårigheten föreligger att säkert differentiera tumören från lymfom, varför lymfocytmarkörer brukar användas i diagnostiken. Patienterna behandlas med cytostatika och strålbehandling som vid storcellig cancer.

## **Lymfom i tyreoida**

Lymfom i tyreoida kan orsaka snabbt tillväxande, hård resistens på halsen, ibland omöjlig att skilja från anaplastisk cancer. Det är viktigt att klargöra diagnos genom cytologi. Lymfom är ofta delfenomen i mer spridd sjukdom, patienten bör därför bli föremål för kombinerad strål- och cytostatikabehandling. Lymfomdiagnosen kan ibland ställas överraskande vid histologisk undersökning av operationspreparat vid strumaoperation.

## PARATYREOIDEA

### *ANATOMI OCH HISTOLOGI*

De flesta individer har fyra paratyreoideakörtlar, men övertaliga körtlar förekommer i cirka 5 %. Körtlarna har ofta ett symmetriskt och typiskt läge, de övre på baksidan av respektive tyreoidealobs övre del, de nedre i anslutning till nedre tyreoideapolen. I vissa fall kan körtlarna ha ovanliga, sk ektopiska lägen, de kan ligga långt bak på halsen eller i mediastinum där de kan ha vandrat ned tillsammans med tymus. En normal paratyreoideakörtel är vanligen stor som ett risgryn (normalvikt 40-60 mg), färgen är typiskt ljus gulbrun och konsistensen mjuk. I körteln finns huvudceller, i vilka det normalt finns fett droppar som kan påvisas histologiskt och hjälpa till att klargöra om en körtel är normal. En annan celltyp är oxyfila (= mitokondrierika) celler med rödaktig färg vid vanlig hematoxylin-eosin färgning.

### *KALCIUMREGLERANDE HORMONER*

Paratyreoidea har en övergripande roll i kroppens kalciumregulation, genom att utöva en termostatfunktion som under normala förhållanden reglerar kalciumnivån i blodet inom ett mycket snävt intervall. Sjunger P-Kalcium frisätts parathormon (PTH) varvid kalcium snabbt mobiliseras till blodet, och vice versa, om P-Kalcium stiger hämmas PTH-sekretionen.

PTH är en polypeptid med 84 aminosyror, som degraderas i N-terminala och C-terminala fragment. Den N-terminala delen är biologiskt aktiv och har effekten att höja P-Kalcium genom att öka återresorption av kalcium i njurens distala tubuli och stimulera frisättning av kalcium från skelettet. PTH har också en indirekt kalciumhöjande effekt genom att stimulera enzymet  $1\alpha$ -hydroxylas, som i njurens proximala tubuli omvandlar vitamin D till sin aktiva metabolit,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ .

*Vitamin D* bildas i huden genom solbestrålning, och upptas också från vissa födoämnen (fisk, grönsaker m m), metaboliseras i levern till 25-hydroxikolekalciferol,  $25(\text{OH})\text{D}_3$ , vilket hydroxyleras i njurens proximala tubuli till aktivt vitamin D,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Aktivt vitamin D är ett hormon vars viktigaste kalciumreglerande effekt är att öka absorptionen av kalcium från tarmen och stimulera mineralisering av skelettet. Via en väl avvägd feed-backregulation påverkar aktivt vitamin D också paratyreoidea genom att hämma PTHmRNA och cellproliferation.

*Kalciumreceptorer* eller kalciumsensormolekyler finns på flera ställen i kroppen, fr a på paratyreoideas cellyta och i njurtubuli. Dessa har förmåga att binda och känna av den extracellulära kalciumkoncentrationen och reglerar exempelvis PTH-sekretionen gentemot förändringar i P-Kalcium.

*Kalcitonin* från tyreoideas parafollikulära C-celler har en P-Kalcium-sänkande effekt och samtidigt en inhiberande effekt på benresorptionen. Hos människan är dock den fysiologiska betydelsen av kalcitonin försumbar. Patienter med medullär tyreoidacancer (MTC) kan ha mycket höga kalcitoninnivåer utan påtagliga kalciummetabola förändringar, och avsaknad av kalcitonin efter total tyreoidektomi ger inte påvisbar metabolisk rubbning. Kalcitonin har evolutionsmässigt betydelse hos vattenlevande djur, fr a fiskar, med behov att sänka P-



Kalcium (de har tendens till hyperkalcemi eftersom stora mängder kalciuminnehållande vatten filtreras genom gälarna).

Sammanfattningsvis har hos landlevande vertebrater (inklusive människan) utvecklats ett väl avstämt system, där PTH och vitamin D interagerar med syfte att upprätthålla och reglera serumkalkkoncentrationen, och säkerställa mineraliseringen av ett bärande skelett. Variationer i P-Kalcium medför snabba förändringar i PTH-frisättning, medan vitamin D mer långsiktigt påverkar paratyreoideakörtlarnas sekretion och tillväxt.

## *PRIMÄR HYPERPARATYREOIDISM*

### **Bakgrund**

Primär hyperparatyreoidism (pHPT) kan påvisas hos ca 1% av den vuxna svenska befolkningen. Sjukdomen är speciellt vanlig hos kvinnor efter menopaus (2-3%), och kan sällsynt förekomma hos barn. Merparten fall som avslöjas vid hälsokontroller har lätt serumkalkstegring och vaga symtom, och det är oklart om alla dessa fall behöver opereras. För närvarande opereras en tiondel av fall som förväntas ha pHPT i Sverige.

Nordiska länder har hög prevalens pHPT, vilket ansetts bero på relativ brist på aktivt vitamin D hos fr a den äldre populationen. En mindre andel (<10%) orsakas av strålbehandling mot halsen, ofta given decennier tidigare.

### **Histopatologi och patofysiologi**

pHPT orsakas av adenom (85-90%) eller hyperplasi (10-15%), medan cancer är sällsynt (<0,5%). Adenom innebär vanligen en förstörd och patologiskt förändrad körtel, och multipla adenom förekommer i 2-3%. Vid hyperplasi, som vanligen är av huvudcellstyp, är körtelförstoringen oftast asymmetrisk och drabbar två eller tre av patientens körtlar och kan då vara svår att skilja från multipla adenom. I vissa adenom finns en normal körtelrest i utkanten av tumören som kan bidra till att säkerställa adenomdiagnosen. Paratyreoideacancer förekommer sällsynt hos patienter med uttalad hyperkalcemi, och upptäcks inte sällan överraskande vid operation genom fynd av en hård, vit, kraftigt förstörd körtel, som i typiska fall kan vara adherent till omgivningen (fr a tyreoidea). Paratyreoideacancer metastaserar tidigt till regionala lymfkörtlar, senare till lungor, lever och skelett.

Cystiska paratyreoideaförändringar kan sällsynt orsaka pHPT, vissa av dessa cystor kan vara mycket stora. Diagnos sätts genom finnålspunktion och aspiration av cystvätska för PTH-bestämning. Cystiska paratyreoideatumörer kan ingå i ett hereditärt syndrom, HPT-jaw-tumor syndrome, orsakat av mutation i *HRPT2* genen.

Vid alla former av pHPT föreligger körtelförstoring och en sk set-point förändring för PTH sekretionen på grund av nedreglering av kalciumreceptorer på paratyreoideacellernas yta. Cellerna blir härigenom i varierande grad okänsliga för förändringar i extracellulärt kalcium, som inte på normalt sätt hämmar PTH sekretionen. Stigande PTH värden ökar kalciummobilisering från skelettet och kalciumreabsorptionen i njuren, men eftersom njurens kalciumtröskel överskrids tenderar urin-kalciumnivåerna ändå att stiga. Skelettet urkalkas och patienten får ofta tendens till njurstensbildning.

## Symtom och komplikationer

Klassisk skelettsjukdom orsakad av pHPT (*osteitis fibrosa cystica*), med uttalad demineralisering av skelettet, bencystor och jättecellstumörer (uppbyggda av osteoklaster), är numera sällsynt (<1%). Enstaka patienter uppvisar radiologiska skelettförändringar, subperiostal benresorption eller bencystor, fr a i handskelett ("biljettklipp i falanger") eller klavikeländar. Dessa patienter har regelmässigt mer uttalad hyperkalcemi och förhöjda alkaliska fosfataser (skelett-isoenzym). Vanligare är mindre uttalad benpåverkan med osteopeni eller osteoporos, som med känslig teknik, t ex bendensitometri, kan påvisas hos många patienter.

*Njursten* var tidigare vanligt vid pHPT, ses numera främst hos yngre, ofta manliga patienter som är särskilt benägna att utveckla njursten. Äldre patienter, fr a kvinnor, har mindre tendens till hyperkalciuri, sannolikt pga generell lägre vitamin D nivåer. Hos postmenopausala kvinnor som har speciellt hög prevalens av pHPT är njursten ovanligt, vissa av dessa patienter har enstaka, asymtomatiska njurstenar. Eftersom njursten är ovanligt hos äldre kvinnor bör förekomst alltid inge misstanke om pHPT.

Njurfunktionsnedsättning i form av kreatininstegring ses numera endast undantagsvis hos pHPT patienter med uttalad och långvarig hyperkalcemi, och är då en komplikation till sjukdomen. Man måste dock skilja primär HPT med njurpåverkan från sekundär ("uremisk") HPT som orsakas av njursvikt.

Övriga symtom kallas ibland s.k. icke-klassiska symtom:

*Muskelsvaghet.* Många patienter med pHPT har känsla av muskelsvaghet och uttrötthet vid ansträngning.

*Psykiska besvär* i form av trötthet, initiativlöshet, koncentrationssvårigheter, asteni och mild depressiv symtomatologi är de vanligaste symtomen vid pHPT. Dessa psykiska symtom tillsammans med allmän trötthet kan vara handikappande för patienter med krävande arbete. Hos äldre patienter kan psykiska symtom vara svårfångade, eftersom de lätt betraktas som del i ett normalt åldrande. Enstaka äldre kan utveckla konfusion eller t o m demensliknande bild. Förvirringstillstånd eller somnolens förekommer annars fr a hos patienter med grav hyperkalcemi, sk *hyperkalcemisk kris*.

*Överdödlighet i hjärt-kärlsjukdom* har påvisats för patienter med obehandlad pHPT och tycks normaliseras av paratyreoideakirurgi. pHPT patienter har också glukosintolerans, lipidrubbing, störd uratmetabolism med urinsyretegring, men sällan gikt. Hypertoni är vanligt, men normaliseras sällan av paratyreoideakirurgi.

*Gastrointestinala symtom.* Förstoppning och dyspepsi kan förekomma vid pHPT, ulcussjukdom är inte typiskt annat än i samband med MEN 1 syndromet.

*Pankreatit* ses ibland, fr a hos yngre patienter, eller som allvarlig komplikation hos patienter med grav hyperkalcemi.

## Diagnostik

Diagnos av pHPT innebär påvisande av förhöjt P-kalcium i kombination med förhöjd kalciumnivån onormalt högt *intakt PTH-värde* (metoden mäter hela PTH molekylen).

P-Kalcium mäter allt kalcium i plasma, både det som är bundet till proteiner och det som är som fria kalciumjoner i plasma. Därför kan man se ”falskt” låga nivåer av P-kalcium om patienten har brist på proteiner i plasma. På vissa laboratorier korrigeras P-Kalcium efter albuminvärdet i plasma, ”albumin korrigerat kalcium”. Detta bestäms som *totalkalcium korrigerat för serumalbumin* (kalciumvärdet korrigeras med +0,02 mmol/l för varje g/l patientens serumalbuminvärde understiger det normala medelvärdet. Ex. om albuminvärdet är sänkt med 10 korrigeras s-Ca med +0,20). *Joniserat kalcium* (”fritt kalcium, kalciumjonaktivitet”) är en känsligare metod för att påvisa hyperkalcemi där man mäter det kalcium som inte är bundet till proteiner i plasma. Avgörande är påvisande av förhöjt värde för intakt PTH i förhållande till plasmakalknivån. Patienter med pHPT kan också ha måttlig hyperkalcemi och intakt PTH inom övre normalområdet, vid hyperkalcemi av annan orsak än pHPT är PTH värdet nedpressat till lågt normalvärde. Förutom bestämning av plasmakalk (ofta både totalt och joniserat kalkvärde) och intakt PTH kontrolleras ofta *P-alkaliska fosfataser* och *P-kreatinin*.

### **Differentialdiagnostik**

*Malignitet.* Malignitetsorsakad hyperkalcemi är den viktigaste differentialdiagnosen, förekommer vid flertalet solida tumörer, och är särskilt vanligt vid bröstcancer (pga behandling med Tamoxifen eller skelettmetastaser), njurcancer, lungcancer, samt hematologiska maligniteter (myelom och lymfom). Orsak till hyperkalcemi vid solida tumörer kan vara frisättning av *parathormon-relaterad peptid (PTHrP)* från tumörvävnaden. PTHrP har sekvenshomologi med PTH i sin bioaktiva del och kan ge liknande effekter som PTH i njure och skelett.

*Sarkoidos.* Hyperkalcemi vid granulomatösa sjukdomar, sarkoidos och tuberkulos, orsakas av  $1\alpha$ -hydroxylasaktivitet i granulomvävnaden, som kan syntetisera aktivt vitamin D. Kalkvärdet normaliseras i dessa fall av steroidbehandling (steroid suppressionstest).

*Tyreotoxikos.* Ökad skelettresorption vid tyreotoxikos kan ge mild hyperkalcemi. Serumkalkvärdet normaliseras vid effektiv medicinsk behandling av toxikosen, annars skall patienten misstänkas ha samtidig pHPT (onormalt högt intakt PTH-värde).

*Familjär hypokalciurisk hyperkalcemi (FHH)* orsakar mild, asymtomatisk hyperkalcemi som är förenad med onormalt lågt urinkalcium. Orsaken är en nedärvd mutation i kalciumreceptorn, vilket således påverkar såväl paratyroideacellerna som celler i proximala tubuli i njuren. Dessa patienter förbättras ej av paratyreoideakirurgi.

*D-vitaminintoxikation* är inte ovanligt vid D-vitaminbehandling av hypoparatyroidism. Det är viktigt att undvika D-vitaminpreparat som kan ge långvariga intoxikationer. Överdoserings kan också förekomma vid intag av vitamin- och hälsokostpreparat.

### **Behandling**

*Indikationer för kirurgi.* Operation för pHPT är indicerad för patienter med säkerställd hyperkalcemi ( $>2.75$  mmol/l) oavsett symtom, men också vid ”klassiska” symtom (njursten, svår skelettpåverkan med osteitis fibrosa cystica), alternativt uppmätt skelettpåverkan med sänkt bentäthet (minst – 2 SD lägre än åldersmatchad kontroll) oavsett kalciumnivå. Operation rekommenderas också för patienter med ”icke-klassiska” psykiska besvär (trötthet, koncentrationssvårigheter, eller mildare depression). Alla patienter yngre än 50 år bör i princip opereras oberoende av symtom. För äldre patienter utan symtom och borderline

hyperkalcemi (<2.75 mmol/l) kan en viss tids uppföljning bidra till att säkerställa diagnosen och klargöra operationsindikationen.

*Lokaliseringsdiagnostik.* Sestamibi-skintigrafi, ”paratyroideascintigrafi”, kan lokalisera patologiska förstörade paratyreoideakörtlar i relativt hög frekvens (70-80%). Ultraljud (utförs numera ofta av tränad endokrinkirurg) har likvärdig sensitivitet. Båda dessa metoder utförs nu rutinmässigt för att avgöra om en patient lämpar sig för minimalinvasiv operation för pHPT, där ett adenom tas ut genom fokuserad operation med begränsad friläggning.

### ***Operationsindikationer vid primär HPT***

Hyperparatyreoid skelettsjukdom	Röntgenologiska skelettförändringar Förhöjda alkaliska fosfataser (skelett-isoenzymer) Signifikant reduktion av benmineral (vid densitometri)
Njursten/nefrocalcinosis	Hyperkalciuri
Njurfunktionsnedsättning	Förhöjt P-kreatinin Reduktion av kreatininclearance
Muskelsvaghet	
Psykiska symtom – typiska för primär HPT	
Pankreatit – utan annan orsak	
För patienter utan tydliga symtom	Ålder <50 år Serumkalkvärden >2.75 mmol/l

### ***Operation***

Operation för pHPT kan göras som riktat ingrepp mot en preoperativt lokaliserad körtel med *fokuserad operation* eller som konventionell *bilateral halsexploration*. Vid fall med misstänkt eller verifierad hyperplasi, multipla adenom eller MEN-1 fall görs ofta bilateral exploration med friläggning av alla fyra paratyreoideakörtlarna, och beroende på graden av förstoring brukar man utföra subtotal paratyreoidektomi oftast lämnandes ½-1 normalstor körtel, alternativt total paratyreoidektomi med autotransplantation, där man sätter in bitar av den mest normala paratyreoideakörteln i m.brachioradialis på den icke-dominanta armen.

Operation för pHPT är vanligen ett säkert ingrepp med hög botande frekvens (normokalcemi erhålls hos 95-97% av opererade patienter). Ingreppet är vanligen inte behäftat med mortalitet och har låg frekvens komplikationer (recurrenspar/hypoparatyreoidism <1%). Operationen är svårare och resultaten sämre hos patienter med lätt hyperkalcemi eller hög frekvens hyperplasi (MEN-1 fall eller patienter med mild hyperkalcemi där körtelförstoringen är minimal). För dessa fall bör operationen centraliseras till större centra. Minimalinvasiv fokuserad operation för pHPT kan även utföras i lokalanestesi, vilket kan vara speciellt viktigt för patienter med komplicerande med ökad narkosrisk

### ***Reoperation***

Om patienten inte blir botad vid första operationen (persisterande HPT) eller får på nytt hyperparatyroidism mer än 6 månader efter första operation (recidiverande HPT) krävs oftast en reoperation. Reoperation för pHPT är betydligt svårare än primäroperation då den/de sjuka bisköldkörteln inte hittats på de vanligaste platserna och pga ökad ärrbildning efter första operation. Före reoperation säkerställs diagnosen och utesluts att patienten har MEN 1 (släktanamnes, MEN 1 screening) eller FHH (urin-kalcium, släktanamnes med tidig debut av

hyperkalcemi). Tidigare operationsberättelse och PAD går igenom för att försöka förstå var den sjuka körteln mest sannolikt kan hittas och vilka körtlar som finns kvar. Försök görs att preoperativt lokalisera patologiska körtlar, ofta genom en kombination av metoder som sestamibiscintigrafi, ultraljud, metionin-PET, halsvensampling m.fl. undersökningar. En missad körtel kan vara belägen inom ett stort område, från högt upp på halsen eller i mediastinum, reexploration på halsen och/eller sternotomi kan behöva utföras.

## *FAMILJÄR HYPERPARATYREOIDISM*

### **pHPT vid MEN1**

Multipel endokrin neoplasia typ 1 (MEN1) orsakas av muterad *MEN1*gen (kromosom 11q13), är autosomalt, dominant ärftligt, hälften av barnen ärver sjukdomen. MEN1 omfattar pHPT (penetrans >90%), endokrina pankreastumörer (80%), och hypofystumörer (40%). pHPT är oftast den första manifestationen, ibland påvisbar i 20-30 års ålder, då pHPT annars är sällsynt. Symtomen är samma som i andra fall av pHPT (trötthet och psykiska symptom, njursten fr a hos yngre individer) och relaterade till graden av hyperkalcemi. Patienter med MEN1 har asymmetrisk paratyreoideahyperplasi, som drabbar de olika körtlarna i varierande grad, vid initial förstoring av en körtel kan tillståndet lätt misstolkas som adenom om man inte misstänker MEN1. Sjukdomen har uttalad tendens att recidivera varför radikal kirurgi bör göras, i form av subtotal paratyreoidektomi eller ibland total paratyreoidektomi med autotransplantation av paratyreoideavävnad till underarmen. Tymusresektion görs rutinmässigt för att undvika recidiv på grund av kvarlämnad övertalig körtel. MEN1 bör misstänkas hos yngre patienter med pHPT, liksom hos patienter med multipelt körtelengagemang eller recidiv efter paratyreoideakirurgi. Dessa patienter bör genomgå screening för MEN1 för att påvisa endokrin pankreastumör (bestämning av pankreaspolypeptid (PP), gastrin, proinsulin, insulin, glukagon, vasoaktiv intestinal peptid (VIP) och kromogranin A i serum) och hypofystumör (prolaktin, IGF-1), samt penetration av släktanamnes (ev. s-Ca bestämning hos släktingar) och i de flesta fall genetisk testning av *MEN1*genen. Cirka hälften av pankreastumörerna är maligna och är en väsentlig orsak till för tidig död i MEN1 släkter. Tidig diagnos och behandling kan sannolikt förbättra prognosen.

### **Annan familjär pHPT**

pHPT förekommer också hos 10-20% av patienter med MEN2. Dessa patienter har ofta mild pHPT med mindre risk för recidiv efter kirurgi, vid operation behöver bara förstörade paratyreoideakörtlar avlägsnas.

Familjär pHPT förekommer också utan samband med MEN-syndrom. Dessa patienter har ofta också hyperplasi och behandlas som MEN1 fall, och har inte sällan mutation av *MEN1*genen.

## *HYPERKALCEMISK KRIS*

Patienter med pHPT har vanligen stabil eller långsamt progredierande hyperkalcemi. Vissa patienter kan dock debutera med eller utveckla grav hyperkalcemi. Patienter med cancerorsakad hyperkalcemi har vanligen snabbare stegring av kalkvärden och kan oftare

utveckla en fulminant sjukdomsbild, s.k. hyperkalcemisk kris, vilket definieras som P-Kalcium  $>3,50$  mmol/l ofta i kombination med medvetanderubbning. Unga patienter kan ha ännu mer uttalad hyperkalcemi utan medvetandepåverkan medan äldre är känsligare. Kris kan vara utlöst av dehydrering, och tillståndet förvärras ofta av att patienten utvecklar polydipsi (osmotisk diures), anorexi, illamående och kräkningar, och kan leda till grav intorkning, elektrolytrubbning (natriumförluster), och så småningom oliguri och kreatininstegring. Med tillräckligt förhöjt P-Kalcium blir patienten somnolent eller komatös. Feber och buksmärter på grund av pankreatit, och hjärtarytmi (AV-block) kan uppträda, och tillståndet har hög mortalitet.

Hyperkalcemiskt kristillstånd (oberoende av genes) behandlas på intensivvårdsavdelning eller liknande, med tillförsel av isoton koksalt (ofta 5-10 l första dygnet), kontroll av centralt ventryck, och substitution av (ofta maskerad) kaliumförlust (kan innebära risk för hjärtarytmi i samband med rehydrering). Samtidigt inleds behandling med kalcitonin (1-2 IE/kg/tim i.v. infusion, vilket har en kortvarig effekt), och bisfosfonat (Pamidronat, Aredia®, Zoledronsyra, Zometa®, vilket har effekt i flera veckor), som förhindrar skelettresorption. Cortison i högdos är indicerat vid misstanke om sarkoidos, lymfom, eller D-vitamin intoxication.

Parallellt med insättning av behandling klargörs diagnos genom bestämning av intakt PTH, Utredningen styrs sen beroende på PTH-värdet, Vid högt värde görs lokalisering av patologisk paratyroidea med ultraljud och sestamibiskintigrafi, och vid lågt PTH utreds alternativa orsaker (t.ex CT buk och thorax (tumörmetastaser), sternalpunktion och differentialräkning av vita blodkroppar (blodmalignitet, lymfom, myelom)).

Om diagnosen är pHPT bör patienten opereras snarast möjligt efter rehydrering och säkerställd diagnos, risk finns annars att kalkvärdet kan stiga igen och orsaka komplikationer.

## *SEKUNDÄR HYPERPARATYREOIDISM*

Sekundär HPT uppkommer regelmässigt vid kronisk njurfunktionsnedsättning, sällsynt vid malabsorptionstillstånd pga kronisk tarmsjukdom. Paratyroideahyperplasi uppträder tidigt vid njurinsufficiens på grund av brist på aktivt vitamin D ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ), fosfatretention och hypokalcemi. Initialt ses diffus likformig förstoring av paratyroideae som en normal fysiologisk kompensationsmekanism, och låga kalkvärden. På sikt utvecklas negativ kalciumbalans och så småningom resistens mot PTH's kalciummobiliserande effekt, vilket kan leda till mycket höga PTH-värden. Vid längre duration av njurinsufficiensen uppkommer nodulär paratyroideahyperplasi med oregelbunden körtelförstoring och ofta tillväxt av ett eller flera dominant noduli i paratyroideakörtlarna. Defekt och autonom PTH regulation i dessa noduli orsakar mer eller mindre uttalad hyperkalcemi, s.k. tertiär hyperparatyreoidism. Typisk skelettsjukdom vid uremi beror på denna ökade PTH aktivitet, och karakteriseras av snabb benomsättning med ökad osteoklast- och osteoblastaktivitet och ökad bildning av grundsubstans orsakande märgfibros (*osteitis fibrosa*). Ofta ses vid uttalad sekundär HPT skelettmärter, ibland patologiska frakturer. Metastatiska förkalkningar kan förekomma runt större leder, klåda och muskelsvaghet är vanligt. Patienterna tenderar utveckla hyperkalcemi, kraftigt förhöjt intakt PTH, och röntgen handskelett kan påvisa patognomona skelettförändringar (subperiostal benresorption i falanger). Den kalciummetabola rubbningen leder till hjärt-kärlsjukdom och kraftigt ökad kardiovaskulär mortalitet, som direkt kan relateras till förhöjda värden för serumfosfat, P-Kalcium och PTH.

Sekundär HPT hos uremiker förebyggs genom kontroll av serumfosfat (fosfatfattig diet med lågt proteininnehåll), perorala fosfatbindare, företrädesvis kalciumkarbonat, och högt kalciuminnehåll i dialysvätska. Behandling med vitamin D ( $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , Rocaltrol® eller  $1\alpha(\text{OH})\text{cholecalciferol}$ , Etalpa®) motverkar sekundär HPT, men medför vissa risker för utveckling av hyperkalcemi genom stimulering av intestinalt kalciumupptag. D-vitamin har dålig effekt om paratyreoideasjukdomen är alltför uttalad. Behandling med kalciumreceptor analog (Cinacalcet, Mimpara®) används för att sänka serum-PTH och serumcalcium. Den viktigaste behandlingen och preventionen mot sekundär HPT utgör njurtransplantation, som brukar medföra involution av den hyperplastiska paratyreoideavävnaden och regress av symtomen, medan fortsatt dialys vanligen ger fortsatt progress. Hos en andel patienter utvecklas eller progredierar hyperkalcemin efter njurtransplantation, på grund av att noduli i paratyreoidea erhållit en autonom reglering, vanligen i den största paratyreoideakörteln, och pga återinförande av produktion av aktivt vitamin D3 genom den 1-alfa-hydroxylasaktiviteten i den nya njuren. Paratyreoideakirurgi är aktuell hos patienter i kontinuerlig dialys, där medicinsk behandling inte framgångsrikt reverserar den metaboliska rubbningen, indikationen styrks av typiska skelettförändringar och symtom, i form av metastatiska förkalkningar, klåda och myopati. Parathyroidektomi kan också vara aktuell hos patienter med bestående hyperkalcemi (P-Kalcium över 2,75 mmol/l) efter njurtransplantation, och höga PTH värden, fr.a. för att minska risken för kalkutfällning och sämre funktion av den nya njuren. Subtotal paratyreoidektomi eller total paratyreoidektomi med autotransplantation av delar av den mest normala paratyreoideavävnaden till underarmsmuskulatur, har vanligen god effekt på skelettsmärter, metastatiska förkalkningar resorberas långsamt, och övriga symtom brukar förbättras.

*Kalcifylaxi* är ett sällsynt men allvarligt tillstånd med kärlförkalkningar, hud- och muskelnekroser, som kan uppträda hos uremiker. Genesen är oklar, total paratyreoidektomi kan ibland ha effekt, annars är mortaliteten hög.

Patienter som opererats för sekundär HPT med uttalad skelettsjukdom utvecklar ofta postoperativ hypokalcemi pga uttalad osteitis fibrosa. Detta behandlas efter operation med peroral eller intravenös kalciumtillförsel, vid mer långvarig hypokalcemi ges också vitamin D. Patienter med uttalad kalkhunger kan utveckla postoperativ tetani (kramptillstånd), och behöva mycket stora mängder kalk i intravenös infusion. Vid total paratyreoidektomi och autotransplantation tar det ofta 2-4 månader innan transplantatet fungerar tillfredsställande. Till dess ges behandling med D-vitamin och kalk.

### *LITIUMINDUCERAD HPT*

Långtidsbehandling med litium för mano-depressiv sjukdom orsakar ofta måttlig nodös struma. Hos 10% av patienterna utvecklas också hyperkalcemi på grund av nodulär paratyreoideahyperplasi. Hyperkalcemin är oftast mild och reversibel om litium utsätts. Om behandlingen inte kan utsättas på grund av grundsjukdomen och patienten fortsätter att ha mild hyperkalcemi räcker ofta årlig uppföljning med kontroll av P-Kalcium. Stiger serumkalkvärdet (över 2,75 mmol/l) rekommenderas paratyreoideakirurgi. Patienten har då vanligen utvecklat ett litet adenom eller ett dominerande nodulus, tillsammans med varierande grad av hyperplasi i övriga paratyreoideakörtlar. Subtotal resektion med borttagande av det lilla adenomet och de mest förstörade hyperplastiska körtlarna rekommenderas.

## *POSTOPERATIV HYPOKALCEMI*

Postoperativ hypokalcemi kan uppträda efter tyreoideakirurgi, eller paratyreoideakirurgi vid såväl primär som sekundär HPT. Hypokalcemin kan bero på utkalkat skelett (kan misstänkas preoperativt vid förhöjda alkaliska fosfataser) eller pga skadad kärlförsörjning till bisköldkörtlarna under operation. Oberoende av genes kan hypokalcemi behandlas enligt nedanstående :

Vid måttlig hypokalcemi ges peroralt kalcium tex Brustabletter 1 g Calcium-Sandoz eller Kalcitugtabletter x 3-4 dagligen, större mängder ger ofta gastrointestinala besvär.

Vid förväntat långvarig och uttalad hypokalcemi ges tillägg av aktivt vitamin D-preparat (Etalpa®) 1 ug x 1-2.

Vid uttalad hypokalcemi med mycket symtom som inte svarar på peroralt kalcium kan man, initalt innan aktivt D-vitamin har fått effekt (3-5 dagar) genom att öka upptaget av kalcium från tarmen, behöva komplettera med iv kalcium.



# BINJURAR

## *Bakgrund*

Binjurarna ligger retroperitonealt ovanför och medialt om njurarnas övre poler, som två gula, platta organ 0,5 x 3 x 4 cm stora (vikt 3-6 g). Höger binjure ligger i kontakt med vena cava, vänster binjure gränsar mot aorta. Arteriell kärlförsörjning kommer via små artärer från aorta, njurartärer och a. phrenica. På höger sida finns en kort central binjureven som mynnar direkt i vena cava. Vänster binjureven tömmer sig i njurvenen. Accessorisk binjurebarkvävnad kan hittas i nära anslutning till binjurarna eller i gonader.

Binjuren består av en yttre barkzon (80% av volymen) och en inre mägazon. I barkens yttre skikt, *zona glomerulosa*, bildas aldosteron. Aldosteronfrisättning styrs av angiotensin II och serumkalium, i viss samverkan med ACTH. Renin från juxtaglomerulära celler i njuren, känner av njurens genomblödning. Vid minskat perfusionstryck (hypotoni, blödning, hjärtinkompensation, natriumbrist) frisätts renin, vilket via RAAS ger ökad syntes av aldosteron som hjälper kroppen att spara natrium. I de inre lagren av barken, *zona fasciculata* och *zona reticularis*, bildas kortisol, androgener och mindre mängd östrogen, denna produktion regleras av ACTH. I binjuremärgen bildas katekolaminer (dopamin, noradrenalin och adrenalin). Paraganglievävnad, som liknar binjuremärg, finns i anslutning till sympatiska ganglier längs aorta, en speciell ansamling brukar finnas framför aortabifurkationen (Zuckerkandls organ). I paraganglier saknas det sista syntessteget till adrenalin och tumörer härifrån (paragangliom eller extrarenala feokromocytom) saknas katekolaminutsöndring eller utsöndrar enbart noradrenalin/dopamin.

## *BINJUREBARK*

### **Binjurebarkinsufficiens**

#### *Primär binjurebarkinsufficiens*

##### Orsaker

*Autoimmun sjukdom (Mb Addison)* (autoantikroppar mot 21-hydroxylas). Kan vara associerad med andra autoimmuna sjukdomar, fr.a. polyglandulärt syndrom med samtidig hypoparatyreoidism, hypotyreos, pernicios anemi och vitiligo.

*Destruktion* av binjurebarken pga blödning, inflammation, aids, tbc, metastaser, eller genomgången bilateral adrenektomi.

(Hämmad steroidsyntes pga enzymdefekt, cytostatika, antimykotika).

## **Symtom**

Symtom vid binjuresvikt är uttalad kraftlöshet, viktminskning, lågt blodtryck och ortostatism, nedsatt immunförsvar, buksmärtor, obstipation (subileus) samt led- och muskelsmärk. Vid samtidig aldosteronbrist ses elektrolytrubbning (hyponatremi, hyperkalemi) associerad med

salthunger. Pga sekundärt ökad hypofysaktivitet stiger ACTH och också melanocyststimulerande hormonet (MSH) med ökad pigmentering som följd (solbelysta hudpartier, gingiva och kindens munslemhinna).

### ***Sekundär binjurebarkinsufficiens***

Sekundär binjurebarkinsufficiens kan bero på långvarig steroidbehandling som utsatts, suppresserad kvarvarande binjurebark efter borttagning av kortisolproducerande binjuretumör, eller hypofyssjukdom med ACTH-brist. Symptomen kan likna primär binjurebarkinsufficiens men är oftast mindre uttalade, och patienterna saknar salthunger (intakt renin-aldosteronsystem), och har inte heller hyperpigmentering.

### ***Behandling***

Substitution med glukokortikoider (Hydrocortison®, 20+10 +(ev 10) mg dagligen) och mineralkortikoider (fludrokortison, Florinef®, 0,1-0,2 mg dagligen). Kvinnor kan därutöver behöva androgen. Kortisondosen bör dubblas vid vätskeförlust, feber eller extrem stress.

I samband med operation bör patienter som steroidbehandlats inom de senaste två månaderna få 100 mg hydrokortison i.v. (Solu-Cortef®) vid operationsstart, och herefter 50 mg x 2 i.v. per dygn tills patienten kan återgå till peroral behandling. Efter operation för binjuretumör med Cushingsyndrom behövs högre hydrokortisondos, över operationsdygnet Solu-Cortef 100 mg x 3, andra dagen 100 mg x 2, tredje dagen 50 mg x 3, och om möjligt herefter peroral behandling med Tabl. Hydrocortison 20 mg, 1-2 tabl x 3-4. Dessa patienter kräver ofta långvarig förhöjd kortisonsubstitution, först efter 1 – 2 mån ges T. Hydrocortison 20mg + 10mg + 10 mg.

Efter kirurgiska ingrepp (bilateral adenektomi) eller borttagande av kortisolproducerande tumör (som suppresserat kvarvarande binjure) kan hormonbrist utvecklas inom några få dygn med hypotoni, takykardi, feber, illamående och låg urinproduktion.

För akuta situationer vid misstanke om kortisolbrist kan behandling inledas med 100 mg hydrokortison i.v., men blodprov (kortisol + ACTH) bör tas för att konfirmera diagnosen.

Synacthenbelastning kan klargöra binjurebarkfunktion, varvid:

- Serumkortisol >400 nmol/l kl 8 utesluter kortisolbrist.
- 0,25 mg Synacthen (syntetiskt ACTH) skall vid normal barkfunktion höja serumkortisol (till minst 500-550 nmol/l efter 30 minuter).

## ***Tumörer och hyperplasier***

### **Cushingsyndrom**

Kroniskt ökad kortisolinsöndring benämns Cushingsyndrom efter neurokirurgen Harvey Cushing. Den vanligaste orsaken är ett ACTH-producerande hypofysadenom (Mb Cushing, se nedan).

### **Orsaker till endogen hyperkortisolism/Cushingsyndrom**

#### ***ACTH-beroende***

- ACTH-producerande hypofystumör, Mb Cushing 80%
  - Ektopisk ACTH-producerande tumör (vanligast i lunga, tymus, pankreas) 5%
- ACTH-oberoende*
- Kortisolproducerande binjuretumör, varav 10-20% är maligna 10-15%
  - Nodulär binjurebarkhyperplasi (mikro- eller makronodulär form) 1%

### **Symtom**

Cushingsyndromet ger en typisk klinisk bild med *fullmåneansikte*, *ansiktshirsutism*, och *bålfetma* (central fettansättning med fettansamling över nacke-rygg, *buffalo hump*). Patienten har också typisk *atrofisk extremitetsmuskulatur* och *atrofisk tunn hud* med *kärlskörhet*, *koagulopati*, *hög ansiktsfärg*, *blåröda striae på buken*, *acne*, *benskörhet* och *amenorrhé*. Kortisolorsakad insulinresistens resulterar i *diabetes* hos 30% av patienterna. Måttlig *hypertoni* är vanligt och patienterna kan utveckla *magsår*. Patienten har *nedsatt sårläkningsförmåga* i samband med kirurgi. *Psykiska besvär* är vanliga och kan progrediera till *psykostillstånd*. Många av symtomen beror på katabolism pga ökad glukoneogenes och proteinnedbrytning.

### **Diagnos**

Screening för kortisolism görs genom bestämning av *kortisolutsöndring* vid *24-timmars urinsamling*. Undersökningen kan kompletteras med *lågdos dexametason hämningstest*: 1,5 mg dexametason per os kl 23 skall normalt hämma s-kortisol till under 70 nmol/l kl 08 nästföljande dag.

Kortisolfrisättning har en dygnsrytm med högst aktivitet på morgonen (kl 8) och lägst aktivitet runt midnatt. Kortisolproducerande tumörer har ofta autonomi med upphävd dygnsrytm, även innan kortisolöverproduktionen blivit kliniskt manifest.

### **Behandling**

Patienter med avancerad Cushing är ofta gravt sjuka; avancerad hjärt-kärlsjukdom med risk för hjärtinfarkt kan föreligga även hos unga individer. Fall med grav symtombild kan inför operation förbehandlas med Ketoconazol (Fungoral®), eller ev. Metopiron, vilket hämmar kortisolproduktion och lindrar symtomatologin.

Ett *binjurebarkadenom* som orsakat Cushingsyndrom kan ofta avlägsnas och patienten botas genom laparoskopisk eller retroperitoneoskopisk adenalektomi. Tumörer >5-6 cm är misstänkt maligna och kräver oftast öppen kirurgi. Histopatologisk bedömning av binjuretumörer är ofta osäker, säker diagnos av malignitet kräver påvisande av metastaser i regionala lymfkörtlar, lever eller lungor.

Efter operation är kvarvarande binjure ofta atrofisk och patienten måste i samband med operation få intravenöst kortison, och därefter långvarig peroral substitution (se ovan).

Vid *ektopiskt Cushingsyndrom* har patienten annan tumörsjukdom (småcellig lungcancer, thymuscarcinoid, endokrin pankreastumör, medullär tyroideacancer, m fl.) med produktion av ACTH eller CRH. Vid utbredd metastasering kan Fungoral, Metopiron, eller adrenolytika (o,-p'-DDD, mitotan, Lysodren®) försökas. Dessa patienter kan ha snabbt förlopp av Cushingsjukdomen med uttalad hypokalemi, och förhöjda ACTH värden. Ofta behöver patienten pallieras med bilateral adenalektomi, om inte den ACTH producerande tumören är resektabel.

## *Aldosteronism*

Den vanligaste orsaken till förhöjd aldosteronsekretion är *sekundär hyperaldosteronism* beroende på överaktivitet i renin-angiotensinsystemet. Detta förekommer vid generella ödem, renovaskulär hypertension, malign essentiell hypertoni, levercirros m.m. Vid sekundär hyperaldosteronism ses *högt renin* och *högt aldosteron*.

### **Primär aldosteronism (Conns syndrom)**

Primär aldosteronism är vanligare än man tror, och kan förklara cirka 10% av all essentiell hypertoni. Typisk är associationen mellan *hypertoni och hypokalemi* (vissa patienten kan dock sakna hypokalemi och andra kan ha enbart hypokalemi men normalt blodtryck). Patienterna kan också ha besvärande muskeltrötthet och huvudvärk. En orsak till primär aldosteronism är ett aldosteronproducerande litet binjureadenom (s.k. Conn-adenom efter endokrinologen Conn; 30%). Dessa tumörer är ofta små, 0,5-2 cm, övervägande benigna; aldosteronproducerande binjurebarkcancer är ovanligt. I cirka 70% orsakas primär aldosteronism av primär barkedhyperplasi. Binjurarna kan dock vara nodulärt omvandlade och dominant sekretion kan ofta föreligga från större noduli i ena sidans binjure. Familjär aldosteronism förekommer av olika typer, en ärftlig form är hämningsbar med dexametason.

### **Diagnos**

Biokemiskt påvisas *högt aldosteron (serum-aldosteron > 400 pmol/l)* och *lågt plasmarenin*; en *kvot aldosteron/renin > 100* inger misstanke om primär aldosteronism. Tumörerna påvisas vanligen med *CT- eller MR-undersökning*, ofta utförs också binjurevenskateterisering (BVK) med mätning av aldosteron/kortisolkvot i höger och vänster binjureven för att klargöra vilken sida som har den funktionellt aktiva tumören. Eftersom binjuretumörer utan klinisk betydelsefull hormonproduktion är vanliga bör man vara försiktig att tolka en radiologiskt påvisad binjuretumör som bevisande för diagnosen med undantag för patienter <35 år där man kan nöja sig med CT och biokemisk diagnostik som grund för operation dvs hoppa över BVK.

Hyperplasier dvs tydligt lateraliserad sjukdom med BVK utan synlig tumör kan även övervägas för kirurgi, dock är långtidsuppföljning inte helt tydlig avseende resultat.

Den biokemiska diagnostiken kan vara svår då aldosteronvärden påverkas av de hypertoniemediciner patienterna ofta har, men också av hydreringsgrad, patientens kroppsläge och saltintag. En rad ytterligare tester finns i oklara fall, såsom natriumkloridinfusionstest och Florineftest, men även dessa har låg specificitet och sensitivitet.

### **Operation**

Conns tumör med autonomi extirperas vanligen laparo- eller retroperitoneoskopiskt, patienterna förbättras oftast avsevärt efter kirurgi genom att blodtrycket normaliseras eller blir mer lätt kontrollerat. 50% blir botade helt, 70% blir normotensiva (fast med medicinering i mindre omfattning). Kaliumsubstitution kan i alla fall sättas ut inom några dagar postoperativt. Även patienter med asymmetrisk nodulär hyperplasi förbättras avsevärt av adrenalectomi av den dominanta sidan.

Patienter med idiopatisk hyperplasi behandlas primärt medicinskt (spironolakton eller epleronone) men i vissa fall som är svårreglerade medicinskt kan man utföra BVK för att kunna överväga kirurgi.

## *Binjurebarkcancer*

Binjurebarkcancer är vanligen mycket maligna tumörer, som i cirka hälften av fallen är s.k. ”*clinically non-functioning*”, dvs inte kan associeras med något kliniskt hormonellt syndrom. Det är en mycket ovanlig tumör med ca 15-20 fall i Sverige/år. Andra fall kan vara associerade med *Cushingsyndrom*, *syndrom med virilisering eller feminisering*, mycket sällan *Conns syndrom*. Malign tumör vid Cushingsyndrom kan misstänkas vid tumörstorlek >5 cm, tumörer som orsakar virilisering eller feminisering är vanligen ännu större. Om tydlig virilisering eller feminisering förekommer vid Cushingsyndrom orsakas detta oftast av en malign binjuretumör. Testosteronproducerande tumör hos kvinnor medför hirsutism, klitoris hypertrofi, röstförändring, tillkomst av tinningvinklar och hårbortfall på skalpen. Hos män kan accentuering av virilisering ses. Östrogenproducerande tumörer är ovanligare, medför hos män impotens, vätskeretention och gynekomasti (gynekomasti har dock många andra orsaker), hos kvinnor menstruationsrubbing. Binjurebarkcancer förekommer hos barn och ungdomar och är då ännu oftare associerad med hormonellt syndrom. *Non-functioning tumörer* är vanligen mycket stora (10-15 cm i diameter eller större), tumören växer mycket snabbt varför diagnostik och handläggning inte får fördröjas.

## **Diagnostik**

Inte sällan föreligger problem att skilja malign binjurebarkcancer från njurcancer. Undersökning med CT kan ofta klargöra ursprunget, ibland måste CT med kontrast/angiografi noggrant utreda försörjning från njur- eller binjureartär. Metomidat-PET kan användas för att verifiera barkursprung av tumören och bedöma förekomst av metastasering. Vid misstänkt binjurebarkcancer är det viktigt att preoperativt utreda förekomst av hormonproduktion från tumören för att efter operation kunna värdera resultat av t.ex. cytostatikabehandling och vid behov kunna ersätta med kortison. Screening görs genom bestämning av *katekolaminer* (se nedan) för att utesluta feokromocytom, 24 tim *urinkortisol*, kontroll av serum-DHEA (dehydroepiandrosteron), samt *plasmatestosteron*, *hos män i enstaka fall plasma-östrogen*. Vanligen görs också *lågdos dexametasonbelastning* för att utesluta subklinisk kortisolproduktion som kan ha supprimerat den andra sidans binjure. Inför operation av stora högersidiga tumörer är det viktigt att utesluta förekomsten av *tumörtromb i vena cava*. Operation av stora tumörer utförs genom thoracoabdominell incision, oftast med samtidig nefrektomi för radikalitet.

Efter operation kan patient med binjurebarkcancer behandlas med *cytostatika*. (0,-p'-DDD= mitothane, Lysodren®), ensamt eller i kombination med Streptozotocin kan ibland ge påtaglig tumörregression men destruerar samtidigt den normala binjuren, varför patienten efter behandling måste få kortisolsubstitution. Prognosen vid binjurebarkcancer är dålig, 20-30% femårsöverlevnad, fr.a. om tumören inte operativt avlägsnats, eller om tumören rupturerar under operation.

## BINJUREMÄRG

Incidens av *feokromocytom* i Sverige är 2 per million invånare och år, men en andel förblir oupptäckta, vilket noterats i obduktionsstudier. Feokromocytom är oftast lokaliserade i binjuren (90%) och producerar då vanligen både noradrenalin och adrenalin.

Katekolaminproducerande tumörer utanför binjuren, *paragangliom eller extra-adrenala feokromocytom*, producerar vanligen enbart noradrenalin (ibland dopamin). Hos barn finns en speciell tumörform, *neuroblastom*, med varierande tumörbiologi, där förloppet kan variera från aggressiv sjukdom till spontan regress. Hos vuxna är motsvarande tumörform *benigna ganglioneurom* bestående av mogna ganglieceller. Paragangliom kan vara lokaliserade i buk eller thorax utefter sympatiska gränssträngen, vanligast är läge runt övre delen av bukaorta eller vid aortabifurkationen (Zuckermandls organ), samt i närheten av urinblåsan. Till samma tumörgrupp hör också paragangliom utgående från kemoreceptorvävnad i glomus jugulare och glomus caroticum (oxygen sensing), vilka inte brukar ha katekolaminöverproduktion.

## Feokromocytom

### Symtom

Feokromocytom kan ibland upptäckas som incidentalom, dvs utan tydliga symtom. Oftast har patienten (50%) *kontinuerlig blodtrycksstegring*. Mer typiskt är *paroxysmala attacker* av katekolaminorsakade symtom med hypertoniattacker (blodtrycket kan under attack stiga upp mot 250 mm Hg), *palpitationer, takykardi, svettning, blekhet och svår, attackvis huvudvärk*. I samband med attack kan patienten få oro, ångest och dyspné. En attack kan orsaka en livshotande cerebral blödning, hjärtinfarkt, hjärtstillestånd och lungödem. Attacker kan utlösas av fysisk aktivitet, tryck över tumören, stress (fysisk eller psykisk stress, eller operation) och mer sällsynt av födoämnen, alkohol eller nikotin. Invasiv diagnostik, t.ex. venkateterisering eller punktion, är kontraindicerat eftersom detta kan utlösa en attack. Vissa patienter har hyperglykemi pga den glukosmobiliserande effekt katekolaminer har, varför feokromocytom kan debutera med diabetes.

Förekomst av feokromocytom bör misstänkas hos patienter med *medullär tyreoideacancer* (MEN 2), patienter med *von Hippel-Lindau syndrom*, och patienter med *neurofibromatos (von Recklinghausens sjukdom)*. Patienter med arvetäta feokromocytom (MEN 2 eller von Hippel-Lindau) har ofta bilaterala tumörer. MEN2 har typiskt kraftigt adrenalinproducerande, och von Hippel-Lindau noradrenalinproducerande feokromocytom.

### Diagnos

Speciellt hos patienter utan attacksymtomatologi kan feokromocytomdiagnosen ofta missas. Patienter med svårbehandlad hypertoni eller mycket markant blodtrycksstegring bör utredas genom bestämning av katekolaminer; vanligen analys av katekolaminer eller hellre dess nedbrytningsprodukter metoxyadrenalin och metoxynoradrenalin (sammataget kallat metanefriner) i plasma. Alternativ är 24 tim utsöndring av katekolaminer i urin (adrenalin, noradrenalin och metaboliter, metanefriner). Falskt positiv förhöjning av katekolaminer, fr.a. noradrenalin, förekommer hos patienter i samband med stress, t.ex. operation, vid disseminerad malignitet och hjärtsvikt.

Mer än 95% av paragangliom och feokromocytom kan lokaliseras med *CT* eller *MRT*. Scintigrafi med MIBG (monojodbenzylguanidin) med radioaktiv jodmärkning kan lokalisera katekolaminproducerande vävnad fr.a. utanför binjurarna och kan påvisa, och behandla metastaser. Hydroxy-Ephedrin-(HED)-PET med specificitet för binjuremärgvävnad kan utföras i Uppsala.

## Preoperativ behandling

Feokromocytom är en potentiellt livshotande sjukdom. Om diagnosen fastställts måste risk för hypertensiv kris beaktas och invasiv radiologi (punktion, angiografi) undvikas. Inför operation ges förbehandling med  $\alpha$ -receptorblockad (Alfadil®) för att skydda mot blodtryckssvängningar i samband med tumörmanipulation vid operation samt att återställa blodvolymen preoperativt genom gradvis relaxation av kärlträdet. Eftersom patienter med feokromocytom har en kontraherad kärlbädd skall denna förbehandling ges under 10-14 dagar för att restituera blodvolymen (Hb-värdet sjunker och planar ut).

## Operation

Operation av feokromocytom görs vanligen med laparoskopisk teknik med noggrann anesthesiologisk övervakning (central venkateter, kateter för arteriell blodtrycksmätning, etc). Efter ligatur av binjurevenen föreligger risk för blodtrycksfall, och här kan krävas tillförsel av adrenerga farmaka (noradrenalin) och volymsexpansion. Efter operation kontrolleras blodsocker, vissa patienter kan få uttalad hypoglykemi.

Prognos efter operation för benigna feokromocytom är god, oftast normaliseras blodtrycket.

**Maligna feokromocytom** med kvarvarande metastaser kan kräva långvarig alfablokad eller behandling med alfametyltyrosin, en katekolaminsyntesinhibitor, och upprepad kirurgi. Förloppet vid maligna feokromocytom kan vara utdraget och många patienter kan leva i decennier med sjukdomen, fem års överlevnad är ca 50%.

Feokromocytom kallas ofta "10%-tumör" därför att ungefär 10% är extrarenala, 10% är arereditära, 10% maligna, 10% bilaterala och ca 10% förekommer hos barn. Under senare år har en ökande andel feokromocytom visat sig vara hereditära.

*Feokromocytom hos barn* är i högre tendens bilaterala (25%), multipla och extraadrenala (25%) och oftare också hereditära.

## Paragangliom

Tumörer inom paragangliesystemet kallas paragangliom; oftast används namnet enbart för non-functioning tumörer i parasympatiska ganglier, med utbredning från skallbasen till bäckenet, men vanligast förekommande är de inom huvud-hals regionen, där de kallas glomus tumör eller carotid body tumör – chemodectom. Dessa tumörer ses i ökad frekvens hos befolkning som levt i generationer på hög altitud. Paragangliom har i ca 50 % visats vara hereditära, och orsakas av mutationer i succinate-dehydrogenas (SDH) gener, *SDHD*, *SDHB* och (*SDHC* - sällsynt).

Germ line mutationer i *SDHD* genen orsakar 50 -70% av hereditära huvud-hals paragangliom, vanligen utan katekolamin excess (vanligast är carotid body tumor).

Germ-line mutationer i *SDHB* genen orsakar 20 % of paragangliom, eller paragangliom med katekolaminsekretion (extra-adrenala feokromocytom), och ibland ärftliga adrenala feokromocytom (*SDHB* mutation har visats innebära hög risk för malignitet). Dessa paragangliom har vanligen noradrenalin sekretion, eller kombinerad noradrenalin och dopaminsekretion, i enstaka fall enbart dopamin. Vid sällsynta, enbart dopaminproducerande feokromocytom är  $\alpha$ -receptorblockad kontraindicerad, kan ge paradoxal hypertensiv kris.

Viktigt är att beakta möjlig hereditet och att detta innebär risk att patienten utvecklar nya paragangliom.

Vid **paragangliom i urinblåsan** får patienten attacker av hjärtklappning, svettning och högt blodtryck, eller t.o.m. svimmar vid miktion. I ca 50% är dessa paragangliom maligna.

### *Adrenala Incidentalom*

Definition: Binjureexpansivitet upptäckt hos vuxen patient *utan känd malignitet* och som genomgått radiologisk undersökning utan föregående misstanke om binjuresjukdom.

Ökad rutinmässig användning av nya röntgenmetoder, fr.a CT och MRT, vid utredning av buksymtom har lett till att många binjuretumörer upptäcks accidentellt. Dessa accidentellt upptäckta binjuretumörer kallas *adrenala incidentalom*, vilket kan noteras hos ca 10% av befolkningen, där dock de flesta är mycket små (< 1cm). Merparten av dessa tumörer har inte överproduktion av hormoner, utvecklas inte till cancer, och behöver inte opereras. Det är dock av största vikt att klargöra avsaknad av hormonproduktion.

Speciell binjureenriktad CT med mätning av attenuering utan kontrasttillförsel sk nativ fas (eller MR med chemical shift teknik) kan klargöra om förändringen är ett lipidrikt kortikalt adenom med mindre krav på utredning och uppföljning (nativ attenuering < 10 HU antyder fettrikt adenom). Ojämn avgränsning mot omgivningen och inhomogen inre struktur inger i sig malignitetsmisstanke.

Patienter med adrenala incidentalom <1cm utreds endast på klinisk misstanke om hormonöverproduktion. Alla patienter med incidentalom  $\geq 1$  cm utreds genom bestämning av plasmametanefriner eller urinkatekolaminer, lågdos dexametasonbelastning, och vid förekomst av hypertoni eller hypokalemi också aldosteron/reninkvot efter kaliumsubstitution. Tumörer < 4 cm, med avsaknad av hormonproduktion och samtidig klart benign bild på binjureenriktad CT kan släppas (nativt <10 HU, homogen, välavgränsad), och behöver inte kontrolleras ytterligare. Tumörer med storlek 1-4 cm men nativ attenuering >10 HU och inga andra malignitetsmisstänkta stigmata följs upp enligt särskilt program. I denna uppföljning är storleksökning >20% ett tecken på malignitet. Större tumörer (>4 cm) har större malignitetsrisk och bör operativt avlägsnas om det inte säkert är en benign tumör såsom tunnväggig cista eller myelolipom, liksom generellt alla tumörer med hormonproduktion (kortisol, aldosteron eller katekolaminer). Detta gäller även tumörer < 4 cm utan hormonproduktion men med tveksam radiologisk bild. Tumörer i binjuren kan också vara *metastaser från annan oupptäckt primärtumör* (ofta från lung-, colon-, bröst- och njurcancer). Om hormonell överproduktion uteslutits och diagnostiken fortfarande är oklar, kan FDG-PET, eller ultraljudsledd punktion och cytologisk undersökning behöva utföras för att utreda detta.